

乳がんの予後予測バイオマーカーTP53signature の簡易測定法の開発と分子生物学的意義についての解析

著者	山口 茂夫
号	87
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3697号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00124094

氏名	やまぐち しげお 山口 茂夫
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	乳がんの予後予測バイオマーカーTP53signature の簡易測定法の開発と分子生物学的意義についての解析
論文審査委員	主査 教授 石岡 千加史 教授 千葉 奈津子 教授 古川 徹

論文内容要旨

早期乳がん患者の適切な予後予測と最適な治療計画の立案のために、現在様々な多遺伝子発現プロファイルが開発されている。多遺伝子発現プロファイルの一つである *TP53 signature* は、元来、機能喪失を伴う *TP53* 構造変異を予測する多遺伝子発現プロファイルとして開発されたが、構造変異よりも予後予測能に優れていることが複数報告されてきた。さらに近年の公共の乳癌検体のマイクロアレイデータを用いた解析結果により、*TP53 signature* によって決定される *TP53 status* は他の多遺伝子発現プロファイルに比べて頑強で優れた予後判別能があることが報告されている。本研究においては、予後情報の判明している早期乳がん患者 233 検体を用いて、① *TP53 signature* の生物学的背景を解明するため次世代シーケンサーHiSeq 2500を用いた網羅的遺伝子発現データ解析、およびThe Cancer Genome Atlas (TCGA)による公共 omics データ解析を行うと共に、②多遺伝子発現解析装置である nCounter(Nanostring technology, Washington, CA, USA)を用いて *TP53 signature* 体外診断薬の開発を行った。網羅的遺伝子発現解析およびTCGAによる公共 omics データ解析を行った結果、*TP53 signature* 変異型には *TP53* 構造変異以外に *BRCA1*, *BRCA2*, *RB1* 遺伝子を含む遺伝子修復に関わる遺伝子に構造変異を認める検体、さらには *MDM2* の過剰発現を認める検体が含まれており、*TP53* の構造変異を有さずとも生物学的には染色体およびゲノム不安定性を引き起こす検体が存在することが判明した。さらに *TP53 signature* 変異型では、コピーナンバー数の増加、総体細胞変異数の増加、*PD-L1*、*CD8B* の発現上昇の特徴を有し、近年報告された免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーの報告と一致することを発見した。また、今回開発した *TP53 signature* 体外診断薬キットは FFPE 検体で安価で解析することができ、キットで診断される *status* は他の臨床因子とは独立した予後因子であることを証明した。さらに *TP53 signature status* は、過去の公共データを用いた解析結果と同様、実際の検体を用いた解析においても、*TP53* 構造変異やその他の多遺伝子発現プロファイルと比較して、優れた予後予測診断能を持つことを初めて明らかにした。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 乳がんの予後予測バイオマーカー*TP53 signature* の簡易測定法の開発と分子生物学的意義についての解析

所属専攻・分野名 医科学専攻 臨床腫瘍学分野

学籍番号 B1MD5110 氏名 山口 茂夫

これまで、網羅的遺伝子発現の結果から、*TP53* 遺伝子変異を有する乳がんの特徴的な複数の遺伝子の発現プロファイル（*TP53 signature*）は早期乳がんの予後予測を可能にするとの先行研究が学位申請者の山口茂夫氏の共同研究者から発表されている。山口氏はこの研究に着目し、予後情報の判明している早期乳がん患者 233 検体を用いて、① *TP53 signature* の生物学的背景を解明するため次世代シーケンサー HiSeq 2500 を用いた網羅的遺伝子発現データ解析、および The Cancer Genome Atlas (TCGA) による公共 omics データ解析を行った。その結果、*TP53 signature* 変異型には *TP53* 構造変異以外に *BRCA1*, *BRCA2*, *RB1* 遺伝子を含む遺伝子修復に関わる遺伝子に構造変異を認める検体や *MDM2* の過剰発現を認める検体が含まれており、*TP53* の構造変異を有さずとも生物学的には染色体およびゲノム不安定性を引き起こす検体が存在することを明らかにした。また、*TP53 signature* 変異型では、コピーナンバー数の増加、総体細胞変異数の増加、PD-L1、CD8B の発現上昇の特徴を有し、近年報告された免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーの報告と一致することを発見した。

申請者はさらに②多遺伝子発現解析装置である nCounter (Nanostring technology, Washington, CA, USA) を用いて *TP53 signature* 体外診断薬の開発に着手した。その結果、作成した *TP53 signature* 体外診断候補薬キットは FFPE 検体で安価で解析することができること、キットで診断される *TP53 status* は他の臨床因子とは独立した予後因子であることを証明した。さらに *TP53 signature status* は、過去の公共データを用いた解析結果と同様、実際の検体を用いた解析においても、*TP53* 構造変異やその他の多遺伝子発現プロファイルと比較して、優れた予後予測診断能を持つことを初めて明らかにした。

このように、申請者の学位研究の成果は複数の新規知見の発見があること、医療研究開発に直結するシーズを創出していること、の 2 つの点で優れた研究である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。